



CONDILOMAS GENITAIS E ASSOCIAÇÃO COM CANCRO

Nuno Vaz¹, João Borges-Costa², Manuel Sacramento Marques³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident of Dermatology and Venereology, Clínica Universitária Dermatológica de Lisboa, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, CHLN / Graduated Consultant of Dermatology, Dermatology Department, CHLN, Lisboa; Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia da FML / Professor of Dermatology and Venereology; Unidade de Microbiologia do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa

³Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia e Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia do CHLN / Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of Dermatology Department, CHLN, Lisboa; Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

RESUMO – A infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (VPH) constitui uma das infeções sexualmente transmissíveis mais comuns, mas é frequentemente assintomática e transitória. Contudo, as infeções anogenitais pelo VPH podem ter consequências clínicas importantes, tendo sido comprovado o papel deste vírus no desenvolvimento do cancro do colo do útero. Mais recentemente, tem sido implicado também noutros cancros anogenitais, como é o caso dos cancros anais, vulvares, vaginais e do pénis, bem como em cancros não-anogenitais, como os cancros da cabeça e pescoço.

Os condilomas genitais constituem lesões benignas e representam a manifestação clínica mais frequente da infeção anogenital pelo VPH, sendo causados, na maioria dos casos, por tipos de VPH de baixo risco oncogénico. No entanto, são cada vez mais as evidências epidemiológicas que associam estas lesões tanto a neoplasias malignas anogenitais, como a neoplasias com outras localizações.

PALAVRAS-CHAVE – Infeções por papilomavírus; Condilomas genitais; Cancro.

GENITAL WARTS AND ASSOCIATION WITH CANCER

ABSTRACT – Infection with human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections, but is frequently asymptomatic and transitory.

Nevertheless, HPV anogenital infections can have serious clinical consequences, and its role in the development of cervical cancer has already been established. Recently, it has also been implicated in other anogenital cancers, such as the anal, vulvar, vaginal and penile cancer, as well as nonanogenital cancers, like head and neck cancers.

Genital warts are benign lesions and represent the most common clinical presentation of HPV anogenital infection. Although they are most often associated with non-oncogenic HPV types, increasing evidence suggests an association between these lesions and both anogenital and nonanogenital malignant neoplasms.

KEY-WORDS – Papillomavirus infections; Condylomata acuminata; Neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Outubro/October 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

GEIDST

Correspondência:

Dr. Nuno Vaz

Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa

Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Tel: +351 217805196

Fax: +351 217954447

E-mail: nunobvaz@gmail.com

A infeção anogenital pelo Vírus do Papiloma Humano (VPH), na maior parte dos casos transmitida por contacto sexual¹, é a infeção sexualmente transmissível mais frequente. A maioria destas infeções é assintomática e transitória, contudo podem surgir lesões benignas, como os condilomas genitais, ou mesmo lesões displásicas ou neoplásicas da pele e/ou mucosas. A carcinogénese está associada, entre outros fatores, à integração do genoma viral no genoma do hospedeiro, o que não acontece nas lesões benignas, bem como à expressão das proteínas virais E6 e E7, que inativam, respetivamente, as proteínas oncosupressoras p53 e pRb, imortalizando os queratinócitos².

Estima-se que mais de 80% dos indivíduos terá contacto com o VPH ao longo da vida³, sendo a maior parte das infeções anogenitais adquiridas nos meses seguintes ao primeiro contacto sexual⁴. O estudo de Pista *et al* realizado recentemente e que envolveu mais de 2.000 mulheres portuguesas revelou uma prevalência de infeção anogenital por VPH de 19.4%, sendo a prevalência estimada na população de mulheres em Portugal de cerca de 12.7%⁵. Este estudo encontrou também uma prevalência maior entre as mulheres mais jovens, tendendo a diminuir com a idade, o que vai de encontro ao previamente observado para populações europeias⁶. Nos homens, pelo contrário, onde a infeção pelo VPH também acarreta uma morbilidade importante, a prevalência tende a ser estável ao longo da vida⁷.

Foram identificados mais de 100 tipos de VPH⁸, dos quais 30 a 40 infetam a pele e mucosas anogenitais⁹. Os vírus são classificados em alto ou baixo risco, consoante o seu potencial oncogénico. Os VPH 6 e 11, considerados de baixo risco, são responsáveis por cerca de 90% dos condilomas genitais¹⁰, estando também implicados no desenvolvimento de tumores de Buschke-Löwenstein¹¹, bem como na Papilomatose Respiratória Recorrente, uma doença rara mas potencialmente grave¹².

Os VPH de alto risco estão implicados tanto no desenvolvimento de neoplasias anogenitais intra-epiteliais

(onde se incluem as condições classicamente designadas por Papulose Bowenóide, Doença de Bowen e Eritroplasia de Queyrat¹³), como das invasivas, tendo sido identificados em praticamente 100% dos cancros do colo do útero¹⁴ (75% dos quais causados pelos VPH 16 e 18¹⁵), em aproximadamente 90% dos cancros anais, 50% dos cancros da vulva, vagina e pénis e em 26% de todos os carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço^{16,17}.

Apesar de corresponderem a lesões benignas e, na maior parte dos casos, associadas a tipos de VPH de baixo risco, a própria presença de condilomas genitais foi associada a um risco aumentado de neoplasias, invasivas e não-invasivas, sobretudo anogenitais, mas também em outras localizações¹⁸. Um estudo dinamarquês com um seguimento médio superior a 10 anos e envolvendo quase 50.000 indivíduos com o diagnóstico de condilomas genitais revelou uma incidência muito maior de cancros anogenitais e não anogenitais nesta população de doentes¹⁹, quando comparada com a população dinamarquesa em geral (Tabelas 1 e 2). A neoplasia anogenital que mais se associou à presença de condilomas genitais foi o cancro anal em homens, com uma Razão de Incidência Padronizada (RIP, calculada através do quociente entre o número de casos observados e o número de casos esperados) de 21.5 (IC 95%, 14.4-30.9), seguido do cancro da vulva (RIP 14.8, IC 95% 11.7-18.6), pénis (RIP 8.2, IC 95% 4.1-14.6), cancro anal em mulheres (RIP 7.8, IC 95% 5.4-11.0), vagina (RIP 5.9, IC 95% 2.2-12.9) e colo do útero (RIP 1.5, IC 95% 1.3-1.8). Verificou-se também

Tabela 1 - Cancros anogenitais que revelaram associação com condilomas genitais.

- Ânus
- Colo do útero
- Pénis
- Vagina
- Vulva

Tabela 2 - Cancros não anogenitais que revelaram associação com condilomas genitais.

- Bexiga
- Boca
- Carcinoma cutâneo baso-celular
- Carcinoma cutâneo pavimento-celular
- Faringe
- Laringe
- Linfomas Hodgkin
- Linfomas não-Hodgkin
- Pulmão

associação com outros cancros, tais como: cabeça e pescoço, nomeadamente os localizados nas amígdalas palatinas (RIP 4.6, IC 95% 3.1-6.6), boca (RIP 2.7, IC 95% 1.8-3.9) e laringe (RIP 2.5, IC 95% 1.6-3.7); pulmão (RIP 2.1, IC 95% 1.9-2.4); bexiga (RIP 1.4, IC 95% 1.1-1.8); cancros cutâneos não-melanoma, tanto os carcinomas pavimento-celulares (RIP 2.2, IC 95% 1.5-3.2), como os baso-celulares (RIP 1.3, IC 95% 1.1-1.4); linfomas não-Hodgkin (RIP 2.0, IC 95% 1.6-2.5) e ainda linfomas de Hodgkin (RIP 1.8, IC 95% 1.2-2.5). Estes resultados são concordantes com os encontrados num estudo semelhante previamente realizado na Suécia, com aproximadamente 11.000 indivíduos com o diagnóstico de condilomas genitais, incluindo as associações com os cancros de boca, pulmão, bexiga, cancro cutâneo não-melanoma e linfomas, apesar de não se ter demonstrado uma associação entre os condilomas genitais e o cancro do colo do útero (RIP 1.3, IC 95% 0.8-2.0), apenas com o carcinoma *in situ* do colo do útero (RIP 1.9, IC 95% 1.7-2.1). Os autores especulam que, nestas doentes submetidas a um seguimento mais apertado dada a existência de lesões anogenitais prévias, o excesso de diagnósticos e tratamentos desta lesão precursora poderá estar relacionado com a falta de associação dos condilomas genitais com neoplasias invasivas do colo do útero²⁰.

Relativamente aos cancros da cabeça e pescoço, uma proporção destes constitui também uma consequência indireta da infeção anogenital pelo VPH, estando sobretudo implicados os cancros da boca, faringe e laringe. Nas últimas décadas, tem-se assistido a uma estagnação ou mesmo diminuição da incidência dos cancros da cabeça e pescoço relacionados com o tabaco e/ou álcool, contudo tem-se verificado um aumento na incidência de determinados cancros orofaríngeos pouco diferenciados (nomeadamente, os das amígdalas palatinas e base da língua) e de cancro oral em indivíduos jovens, o que se pensa ser atribuído, pelo menos em parte, à prática crescente de sexo oral nestas faixas etárias²¹. A título de exemplo, o DNA do VPH 16

foi identificado em 72% dos carcinomas pavimento-celulares da orofaringe, tendo sido igualmente demonstrada, em termos epidemiológicos, uma associação destas neoplasias com comportamentos sexuais de risco, nomeadamente envolvendo um elevado número de parceiros em que se verificavam contactos sexuais oro-genitais, bem como o uso infrequente de preservativo masculino e história prévia de papilomas orais²².

No entanto, pensa-se que o aumento da incidência de linfomas nos doentes com condilomas genitais poderá dever-se à inclusão nestes estudos de doentes imunossuprimidos como, por exemplo, os submetidos a transplantes de órgãos sólidos sob tratamento imunossupressor, que apresentam simultaneamente tanto uma incidência maior de infeção pelo VPH, como de certas neoplasias malignas que não necessariamente anogenitais, como é o caso dos linfomas e dos cancros cutâneos não-melanoma²³. A associação com os cancros da laringe, pulmão e bexiga poderá estar relacionada com a associação entre a infeção pelo VPH e o tabagismo¹⁹.

Em conclusão, apesar da consequência clínica mais importante da infeção pelo VPH corresponder ao cancro do colo do útero, onde condiciona uma morbilidade e mortalidade muito relevantes, têm surgido cada vez mais evidências de que este vírus se encontra envolvido na patogénese de outros tipos de neoplasias. O aumento do risco oncológico entre os doentes diagnosticados com condilomas genitais, lesões normalmente causadas por VPH não-oncogénicos, poderá ser explicada por vários fatores: em primeiro lugar, os indivíduos com condilomas, uma vez que possuem uma maior prevalência de comportamentos sexuais de risco, encontram-se também expostos a co-infeções por tipos de VPH oncogénicos²⁴; em segundo lugar, o desenvolvimento destas lesões benignas pode refletir uma propensão individual para a persistência da infeção por VPH, o que constitui uma condição necessária para o desenvolvimento de lesões malignas; além disso, é conhecida a associação dos condilomas genitais com estados de imunossupressão e com o tabagismo, constituindo ambos fatores de risco para o desenvolvimento destas neoplasias²⁰; por último, a resposta imunológica inflamatória à infeção por qualquer tipo de VPH nos tecidos anogenitais pode, ela própria, favorecer a oncogénese²⁵. Embora rara, foi descrita inclusivamente transformação maligna direta de condilomas genitais, sobretudo em casos de longa duração dos mesmos²⁶.

Seria importante, portanto, um seguimento a longo prazo destes doentes, sobretudo os que estivessem imunossuprimidos. Nos indivíduos seropositivos para

GEIDST

o Vírus da Imunodeficiência Humana, foi sugerido um rastreio periódico a cada 6 meses para deteção precoce de neoplasia intra-epitelial anal (em ambos os sexos) e cervical, com análise citológica e anuscopia ou colposcopia de alta resolução, respetivamente²⁷.

A prevenção através da adoção de medidas como o uso de preservativo, que revelou conferir uma proteção parcial contra o VPH²⁸, ou a vacinação assume especial importância, sendo esta última indicada também nos doentes com imunossupressão, uma vez que se tratam de vacinas não-infecciosas e não-oncogénicas, constituídas apenas pela proteína estrutural L1 do VPH^{9,29}.

O possível desenvolvimento no futuro de vacinas terapêuticas, ou seja, indicadas para indivíduos com infeções (subclínica ou clínica) documentadas pelo VPH, poderá eventualmente melhorar o tratamento e prognóstico de doentes com lesões malignas ou pré-malignas secundárias à infeção por este vírus.

BIBLIOGRAFIA

1. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(3):218-26.
2. Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, Sahebali S, Bogers J. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(11):2006-11.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A):3-8.
4. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008; 197(2):279-82.
5. Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(6):1150-8.
6. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2006; 119(11):2677-84.
7. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(8):2036-43.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen Hz, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401(1):70-9.
9. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361(3):271-8.
10. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer.* 2009; 45(15):2632-9.
11. Zachow KR, Ostrow RS, Bender M, Watts S, Otagaki T, Pass F, et al. Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasias. *Nature.* 1982; 300(5894):771-3.
12. Green GE, Bauman NM, Smith RJ. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33(1):187-207.
13. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5 Pt 1):659-85.
14. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-9.
15. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121(3):621-32.
16. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(7):1611-22.
17. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2):467-75.
18. Henquet CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(8):885-95.
19. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1544-53.

20. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*. 2006; 119(4):888-93.
21. Upile T, Jerjes W, Al-Khawalde M, Radhi H, Sudhoff H. Oral sex, cancer and death: sexually transmitted cancers. *Head Neck Oncol*. 2012; 4:31.
22. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356(19):1944-56.
23. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7.
24. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(3 Suppl):S3-11.
25. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002; 16(2):217-26.
26. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet*. 1992; 340(8830):1271-3.
27. Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res*. 2002; 89(2):201-11.
28. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354(25):2645-54.
29. Gross G. Impact of prophylactic human papillomavirus vaccines on dermatology and venereology. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008; 143(4):259-65.